

## Profil Lipid pada Fase Akut Demam Berdarah Dengue

Sari Mulia<sup>1</sup>, Yulia Iriani<sup>1</sup>, Zarkasih Anwar<sup>1</sup>, Theodorus<sup>2</sup>

1. Departemen Kesehatan Anak FK Unsri/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang

2. Unit Statistik dan Epidemiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

---

### Abstrak

Lipid dan lipoprotein bisa menjadi penentu derajat manifestasi infeksi dengue pada fase awal. Telah dilakukan beberapa penelitian mengenai faktor tersebut, namun hasilnya masih kontroversi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan profil lipid dengan DBD. Suatu case-control study yang dilakukan dari bulan Maret-September 2011 di tiga rumah sakit dan satu puskesmas di Palembang. Kelompok kasus adalah subjek dengan DBD, dan kontrol adalah subjek non DBD (jumlah dua kali kasus) yang disesuaikan berdasarkan usia dan jenis kelamin. Sampel darah diambil pada hari ketiga demam. Analisis data menggunakan T-test, uji ANOVA atau Kruskal Wallis, chi-squared atau Fisher, dan analisis korelasi Pearson. Analisis bivariat menggunakan SPSS 18. Sebanyak 54 subjek yang terdiri dari 18 subjek DBD sebagai kelompok kasus, dan masing-masing 18 subjek DD dan OFI sebagai kelompok kontrol. Rerata trigliserid pada infeksi dengue lebih tinggi dibanding non dengue, sedangkan rerata kolesterol, HDL dan LDL pada DBD lebih rendah dibanding non DBD. Terdapat perbedaan bermakna rerata trigliserid ( $p: 0,041$ ; Kruskal Wallis) dan kolesterol ( $p: 0,013$ ; ANOVA). Uji chi-square menunjukkan adanya hubungan antara kadar lipid dengan manifestasi DBD. Terdapat hubungan yang bermakna antara penurunan kolesterol (OR: 2,227;  $p: 0,041$ ; Fisher) dan HDL (OR: 3,250;  $p: 0,003$ ; chi-squared) dengan risiko terjadinya DBD pada kelompok DBD dan OFI, dan terdapat hubungan yang bermakna antara penurunan HDL dengan risiko DBD pada kelompok DBD dan non DBD (OR: 2,600;  $p: 0,043$ ; Fisher). Perubahan kadar lipid merupakan faktor risiko manifestasi DBD.

**Kata kunci:** profil lipid, DBD, DD, OFI, penelitian case-control

### Abstract

Lipid and lipoprotein can be used to make early prediction for severe dengue manifestation. Some studies focused on these has been done but revealed controversial results. The study aimed was to determine the association between lipid profile and DHF. A case control study has been conducted on three hospitals and one primary health care in Palembang from March-September 2011. DHF subjects classified to case group. Each case were matched with two controls, and then controls were matched case by age and sex.. Blood samples were collected on the third day of fever. Data were analysed using T-test, ANOVA or Kruskal Wallis, chi-squared or Fisher, and Pearson's correlation analysis. Bivariate data analyses were using SPSS 18. Fifty-four subjects consisted of 18 subjects with DHF included in case group and 18 subjects each of DF and OFI included in control group. Mean triglyceride level of DHF and DF were higher compared to OFI whereas mean of cholesterol, HDL and LDL on DHF subjects were lower than non DHF. There was a difference of means of triglyceride level ( $p: 0.041$ ; Kruskal Wallis) and cholesterol level ( $p: 0.013$ ; ANOVA) between each group. There was association between lipid alterations and DHF manifestations. A significant association was between cholesterol and HDL with DHF compared to OFI (OR: 2.227,  $p: 0.041$ , Fisher's; OR: 3.250;  $p: 0.003$ , chi-squared), and between HDL with DHF compared to non DHF (OR: 2.600,  $p: 0.043$ , chi-squared). Lipid alterations were the risk factors of DHF manifestations.

**Keywords:** lipid profile, DHF, DF, OFI, case control study

---

## 1. Pendahuluan

Penyakit dengue banyak menimbulkan masalah kesakitan dan kematian pada manusia. Sekitar 100 juta kasus infeksi dengue di seluruh dunia dan sekitar 2,5-3 milyar penduduk yang tinggal di daerah tropis dan subtropis berisiko untuk mendapatkan infeksi dengue.<sup>1</sup> Analisis *trend* wabah pada KLB tahun 1998 di Palembang menunjukkan adanya peningkatan kasus dengue 3 kali lipat pada bulan Januari dan April.<sup>2</sup>

Manifestasi infeksi virus dengue berupa manifestasi ringan (DD) atau berat (DBD) yang dapat berkembang menjadi renjatan/sindrom syok dengue (SSD), ditandai dengan adanya kebocoran plasma.<sup>1,3,4</sup> Perjalanan penyakit demam berdarah dengue sendiri dapat dibagi menjadi fase demam, kritis dan penyembuhan.<sup>1,3-5</sup>

Pada proses infeksi dan inflamasi, reaksi fase akut atau *acute-phase response* (APR) akan terinduksi dan terjadi pelepasan sitokin yang memicu perubahan profil lipid darah.<sup>6</sup> Profil lipid sendiri adalah pola gambaran lipid darah yang terdiri dari trigliserida (triasilgliserol), kolesterol total, *high density lipoprotein* (HDL), dan *low density lipoprotein* (LDL).<sup>7,8</sup>

Deteksi dini manifestasi infeksi dengue apakah akan berkembang menjadi berat (DBD) atau ringan (DD) masih sulit dilakukan. Telah diketahui bahwa sitokin dapat digunakan dalam memprediksi derajat manifestasi infeksi dengue. Namun, pemeriksaan sitokin terbilang cukup mahal dan tidak tersedia sebagai pemeriksaan rutin. Terdapat beberapa penelitian yang mencari hubungan perubahan profil lipid dengan infeksi dengue, yaitu yang dilakukan oleh Van Gorp, *et.al.* (2002), Suvarna & Rane (2006), dan Villar, *et.al.*<sup>9-11</sup> Temuan yang didapat menyatakan bahwa akan terjadi perubahan profil lipid yang dapat menjadi penentu derajat manifestasi infeksi dengue berat, namun temuan-temuan tersebut masih berbeda satu sama lain. Selain itu, tidak ada keseragaman dalam hari pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan profil lipid tersebut.

Penelitian profil lipid pada infeksi dengue ini memang belum banyak dilakukan di dunia. Di Palembang sendiri belum dilaporkan adanya penelitian serupa. Pada penelitian kali ini, akan dicari hubungan antara profil lipid pada hari ketiga demam dengan risiko terjadinya manifestasi berat infeksi dengue (DBD), dengan harapan agar hasilnya dapat digunakan dalam menentukan berat ringannya manifestasi yang akan muncul.

## 2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu studi *case control*, yang dilakukan pada penderita tersangka infeksi dengue yang datang ke poliklinik, instalasi rawat darurat (IRD) dan

bangsal infeksi Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSMH Palembang, RSUD Palembang BARI, RS Muhammadiyah Palembang dan Puskesmas Pembina Plaju dari bulan Maret sampai September 2011. Sampel diambil secara *sequential sampling*, dengan jumlah kontrol sebanyak dua kali jumlah kasus yang ditentukan dengan cara menyesuaikan usia dan jenis kelamin. Kriteria inklusi kasus adalah penderita dengan status gizi baik (BB/TB>90%) dan gizi kurang (BB/TB 70-90%), dan bersedia diikutkan dalam penelitian dan menandatangani *informed consent* dimasukkan pada penelitian ini. Kontrol yang dipilih adalah yang memiliki karakteristik yang sama dengan kasus. Penderita dengan penyakit kronis, keganasan atau kelainan bawaan seperti penyakit jantung, sindroma nefrotik, diabetes melitus, penyakit autoimun seperti SLE, dan rheumatoid arthritis, semua penderita yang sedang makan obat-obatan antiviral, anti hipertensi, dan lain-lain, serta penderita dengan gizi buruk, gizi lebih, dan atau obesitas dikeluarkan dari penelitian. Penderita di-*drop out* bila tidak bersedia melanjutkan penelitian, dan pemeriksaan laboratorium tidak berhasil dilakukan. Diagnosis DBD dan DD ditegakkan berdasarkan kriteria WHO 1997, yang dipastikan dengan pemeriksaan NS1 dan/atau IgG positif atau negatif dan IgM positif.

Dilakukan anamnesis dan *informed consent* pada seluruh penderita yang datang, lalu dilakukan pemeriksaan fisik dan pengambilan sampel darah pada hari ketiga demam sebanyak 5 cc untuk pemeriksaan darah rutin, profil lipid dan NS1. Pengambilan sampel darah ulangan untuk *follow-up* kadar hemoglobin, hematokrit dan trombosit dilakukan sampai minimal hari ke-5. Bila hasil NS1 (-), dilanjutkan dengan pemeriksaan IgG dan IgM dengue. Pemeriksaan profil lipid dilakukan di laboratorium kesehatan daerah dengan metode enzimatis menggunakan alat analisis otomatis A15-BioSystem. Pemeriksaan serologi dilakukan di Balai Besar Laboratorium Kesehatan Palembang, dilakukan pada hari ke-3, menggunakan *NS1 kit Panbio Dengue Early Rapid Australia*.

Analisis perbandingan rerata kadar profil lipid plasma antara OFI, DD, DBD dilakukan dengan menggunakan uji ANOVA atau *Kruskal Wallis*. Titik potong kadar profil lipid dicari dengan memakai kurva ROC (*receiver operating characteristic*). Pada analisis ini dicari hubungan antara kadar profil lipid dengan DBD bila dibandingkan dengan DD, OFI dan non DBD (DD+OFI). Korelasi profil lipid dengan status gizi, lama demam, kadar hemoglobin, hematokrit, dan trombosit terendah dilakukan dengan menggunakan analisis korelasi *Pearson*. Analisis perbandingan perubahan profil lipid plasma pada DBD menggunakan uji *chi-squared* atau *Fisher*. Analisis data bivariat menggunakan SPSS 18.

### 3. Hasil

Sebanyak 54 subjek terdiri dari 18 subjek DBD sebagai kelompok kasus, dipasangkan sesuai usia dan jenis kelamin dengan 18 subjek DD dan 18 subjek OFI sebagai kelompok kontrol.

Karakteristik subjek ditampilkan pada Tabel 1. Berdasarkan pemetaan sebaran infeksi dengue, subjek terbanyak berasal dari Kecamatan Seberang Ulu I dan Kertapati, yaitu masing-masing 11 orang (30,6%) dan 10 orang (27,8%).

**Tabel 1. Karakteristik subjek, gejala klinis dan manifestasi perdarahan yang ditemukan pada subjek penelitian**

Gejala klinis & manifestasi perdarahan yang dijumpai	Diagnosis Akhir		
	DBD (%) (n=18)	DD (%) (n=18)	OFI (%) (n=18)
Sex, n (%)			
Laki-laki*	8 (44)	8 (44)	8 (44)
Perempuan*	10 (56)	10 (56)	10 (56)
Umur, tahun	8,10	7,9	7,9
Rerata (SD)**	(2,81)	(2,7)	(2,7)
Status gizi, n (%)			
Gizi baik	10 (56)	7 (39)	14 (78)
Gizi kurang	8 (44)	11 (61)	4 (22)
Lama demam, hari rerata (SD)	4,11 (0,96)	3,61 (0,7)	3,2 (0,57)
Nyeri kepala	18 (100)	16 (89)	11 (61)
Nyeri otot	18 (100)	17 (94)	10 (56)
Muntah	13 (72)	12 (67)	10 (56)
Nyeri perut	16 (89)	15 (83)	4 (22)
Diare	2 (11)	0 (0)	1 (6)
Batuk	4 (22)	4 (22)	11 (61)
Pilek	0 (0)	2 (11)	9 (50)
Ruam	5 (28)	3 (17)	1 (6)
Flushing	2 (11)	6 (33)	0 (0)
Limfadenopati	0 (0)	0 (0)	4 (22)
Hepatomegali	4 (22)	1 (6)	0 (0)
Tourniquet test	14 (78)	16 (89)	9 (50)
Perdarahan kulit spontan	11 (61)	4 (22)	1 (6)
Mimisan	4 (22)	5 (28)	1 (6)
Gusi berdarah	0 (0)	2 (11)	1 (6)
Memar di bekas tempat suntikan	4 (22)	1 (6)	0 (0)

\*Uji chi-squared; \*\*uji T; masing-masing subjek bisa lebih dari satu gejala.

Menurut derajat beratnya terdapat 4 (22%) subjek dengan DBD yang diklasifikasikan sebagai DBD deraj

jat 1 dan 14 (78%) subjek dengan DBD derajat 2. Tidak terdapat subjek dengan DBD derajat 3 ataupun 4.

Pada penelitian ini, gejala klinis yang paling sering ditemukan adalah nyeri kepala dan nyeri otot, diikuti oleh nyeri perut dan muntah dan manifestasi perdarahan terbanyak adalah tourniquet positif (Tabel 1). Tourniquet positif umum dijumpai baik pada OFI, DD maupun DBD. Manifestasi perdarahan spontan lebih banyak ditemukan pada subjek dengan infeksi dengue dan manifestasi yang menonjol adalah perdarahan kulit berupa petekie.

**Tabel 2. Gambaran hasil laboratorium pada subjek penelitian (n=54)**

\* Kruskal Wallis; \*\* ANNOVA

Hasil laboratorium	Diagnosis Akhir			P
	DBD	DD	OFI	
Trombosit terendah per mm <sup>3</sup> , rerata (SD)	41333 (24328,63)	65944,44 (43373,17)	214111,11 (60385,90)	-
Peningkatan Ht. vol%, rerata (SD)	32,03 (11,7)	8,97 (5,11)	6,41 (3,86)	-
Leukosit per mm <sup>3</sup> , rerata (SD)	4950 (2647,8)	5044,4 (2366,98)	9200 (3247,62)	-
NS1 positif (n=36), n (%)	10(28)	12(33)	0(0)	-
Trigliserid, mg/dl, rerata (SD)	215,62 (130,96)	241,01 (153,82)	138,46 (67,003)	0,041 *
Kolesterol total, mg/dl, rerata (SD)	108,59 (34,27)	130,74 (40,08)	146,36 (33,04)	0,013 **
HDL, mg/dl, rerata (SD)	19,23 (16,44)	29,17 (29,50)	35,52 (13,38)	0,073 *
LDL, mg/dl, rerata (SD)	35,08 (17,43)	38,89 (17,43)	44,53 (16,38)	0,302 **

Gambaran laboratorium subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 3. Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata kadar trigliserid pada subjek dengan infeksi dengue lebih tinggi dibanding pada OFI. Rerata kadar trigliserid total pada DBD ini lebih tinggi dibandingkan rerata total (215,63 mg/dl vs 198,361 mg/dl). Rerata kadar kolesterol total, HDL, dan LDL lebih rendah pada kelompok kasus (DBD) dibandingkan kontrol (DD dan OFI). Dari uji *chi-square* pengaruh status gizi terhadap profil lipid, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara status gizi dengan trigliserid (p: 0,477), kolesterol total (p: 0,479), HDL-kolesterol (p: 0,429), dan LDL-kolesterol (p: 0,469).

Korelasi antara peningkatan hematokrit dengan kolesterol total dan HDL menunjukkan kekuatan hubungan

yang sedang dan bermakna (kolesterol:  $r: 0,363$ ,  $p: 0,007$ ; HDL:  $r: 0,293$ ,  $p: 0,031$ ). Terdapat kekuatan hubungan yang sedang dan bermakna antara trombosit terendah dengan trigliserid ( $r: -0,287$ ;  $p: 0,036$ ), kolesterol total ( $r: 0,431$ ;  $p: 0,001$ ), dan HDL ( $r: 0,383$ ;  $p: 0,004$ ). Lama demam memiliki kekuatan hubungan yang tidak bermakna dengan profil lipid.

Titik potong kadar lipid dengan sensitivitas dan spesifisitas yang paling optimal yang didapatkan dari kurva ROC adalah trigliserid: 135,05 mg/dl, kolesterol total: 98,8 mg/dl, HDL-kolesterol: 26,9 mg/dl, dan LDL-kolesterol: 30,35 mg/dl.

Analisis dengan uji *chi square* dan uji Fisher dilakukan untuk melihat hubungan perubahan profil lipid dari titik potong dengan DBD bila dibandingkan dengan DD, OFI dan non DBD (DD dan OFI). Hasil analisis dengan uji Fisher menunjukkan adanya hubungan dan bermakna antara kadar kolesterol  $\leq 98,8$  mg/dl dan HDL  $\leq 26,9$  mg/dl dengan risiko DBD pada kelompok DBD dan OFI (Tabel 4). Hasil analisis dengan uji *chi square* menunjukkan adanya hubungan dan bermakna antara HDL-kolesterol dengan risiko DBD pada kelompok DBD-non DBD (Tabel 5). Antara kadar lipid lain dengan risiko DBD juga memiliki hubungan meskipun tidak bermakna (Tabel 3, Tabel 4, Tabel 5).

**Tabel 3. Hubungan antara profil lipid dengan DBD pada DBD dan DD**

	DBD (n= 18)	DD (n=18)	OR (95% CI)	P
Trigliserid ( $\geq 135,05$ )	13 (72)	12 (67)	1,144 (0,341-2,419)	1,000
Kolesterol ( $\leq 98,8$ )	7 (39)	6 (33)	1,126 (0,582-4,975)	1,000
HDL ( $\leq 26,9$ )	13 (72)	11 (61)	1,300 (0,606-2,791)	0,724
LDL (30,35)	8 (44)	7 (39)	1,120 (0,583-2,150)	1,000

$p < 0,05$ ; Chi-squared test

**Tabel 4. Hubungan antara profil lipid dengan DBD pada DBD dan OFI**

	DBD (n= 18)	DD (n=18)	OR (95% CI)	P
Trigliserid ( $\geq 135,05$ )	13 (72)	8 (44)	1,857 (0,843-4,094)	0,176
Kolesterol ( $\leq 98,8$ )	7 (39)	1 (6)	2,227 (1,311-3,783)	0,041*
HDL ( $\leq 26,9$ )	13 (72)	3 (17)	3,250 (1,468-7,195)	0,003*
LDL (30,35)	8 (44)	6 (33)	1,257 (0,660-2,395)	0,732

$p < 0,05$ ; Chi-squared test; \*Fisher's test

**Tabel 5. Hubungan antara profil lipid dengan DBD pada DBD dan DD+OFI**

	DBD (n= 18)	DD (n=36)	OR (95% CI)	P
Trigliserid ( $\geq 135,05$ )	13 (72)	20 (56)	1,655 (0,690-3,966)	0,374
Kolesterol ( $\leq 98,8$ )	7 (39)	7 (19)	1,818 (0,879-3,759)	0,227
HDL ( $\leq 26,9$ )	13 (72)	14 (39)	2,600 (1,075-6,286)	0,043
LDL (30,35)	8 (44)	13 (36)	1,257 (0,593-2,666)	0,767

$p < 0,05$ ; Chi-squared test

#### 4. Pembahasan

Penelitian ini merupakan suatu penelitian *case-control* untuk membandingkan kadar profil lipid serum pada subjek DBD dan non DBD. Sebanyak 54 subjek yang memenuhi kriteria sesuai menurut usia dan jenis kelamin masuk dalam penelitian ini yang dipilih setelah diagnosis akhir ditegakkan. Kelompok kasus sebanyak 18 subjek dengan diagnosis DBD dan kelompok kontrol sebanyak dua kali lipat (18 subjek DD dan 18 subjek OFI) sesuai dengan usia dan jenis kelamin kelompok kasus.

Rerata usia yang didapatkan pada penelitian ini relatif sama dan homogen, karena seluruh penderita adalah anak-anak. Hasil ini berbeda dengan penelitian Villar (2008) di Colombia yang mendapatkan rerata usia untuk DD  $26,4 \pm 17,5$  tahun, DBD  $26,3 \pm 14,6$ .<sup>11</sup> Sedangkan pada penelitian Suvarna dan Rane (2006), DD banyak ditemukan pada usia 12-18 tahun, DBD pada usia 0-3 tahun.<sup>10</sup> Tampak bahwa pada dua penelitian tersebut, sampel tidak terbatas pada usia anak-anak saja. Hasil yang tidak begitu berbeda didapat dari penelitian Oishi *et al.* (2006) di Filipina yang mendapatkan rerata DD  $9,9 \pm 4,2$  tahun, DBD  $9,8 \pm 3,7$  tahun dan OFI  $8,6 \pm 4,2$  tahun.<sup>12</sup> Witayathawornwong (2005) dalam penelitiannya mengenai gejala klinis yang ditemukan pada penderita DBD pada kelompok umur tertentu mendapatkan bahwa pada anak yang lebih besar rerata umur yang didapat serupa yaitu sebesar  $8,7 \pm 3,7$  tahun.<sup>13</sup> Rerata usia serupa juga didapat pada penelitian oleh Kalayanarooj *et al.* (1997) dengan rerata usia  $8,1 \pm 3$  tahun.<sup>14</sup>

Rerata lama demam pada subjek adalah  $3,6 \pm 8,1$  hari dengan rerata masing-masing yaitu  $4,11 \pm 0,96$  hari untuk subjek dengan DBD,  $3,61 \pm 0,7$  hari untuk subjek

dengan DD dan  $3,2 \pm 0,57$  hari untuk subjek dengan OFI. Rerata ini lebih pendek daripada rerata lama demam yang didapatkan oleh Witayathawornwong yaitu  $5,1 \pm 0,9$  hari untuk DBD dan penelitian Koraka *et al.* (2001) yang mendapatkan lama demam DD, DBD I, DBD II, DBD III, dan DBD IV adalah 7 hari, 8,6 hari, 9,1 hari, 9,6 hari, dan 11,8 hari.<sup>13,15</sup>

Pada pemeriksaan kadar lipid ini, sampel darah diambil pada hari ke-3 demam. Kadar lipid sendiri mengalami perubahan sejak awal suatu infeksi yaitu antara 1-24 jam setelah infeksi terjadi dan perubahan tersebut berlanjut sampai fase konvalesen, dimana semakin berat suatu infeksi, perubahan semakin nyata.<sup>6</sup> Pengambilan sampel darah untuk mengetahui profil/pola lipid pada subjek dengan infeksi dengue seharusnya dilakukan dari awal fase demam sampai fase konvalesen, namun hal ini tidak memungkinkan maka pada penelitian ini ditetapkan pengambilan sampel untuk pemeriksaan kadar lipid pada hari ke-3 demam, sebelum penderita memasuki fase kritis (hari 4-5 demam). Pada penelitian ini, didapatkan rerata kadar trigliserid yang lebih tinggi pada infeksi dengue (DBD dan DD) dibandingkan dengan non dengue, dan rerata trigliserid pada DBD dan DD lebih tinggi dibandingkan total rerata trigliserid. Ini menunjukkan bahwa pada infeksi dengue terjadi peningkatan kadar trigliserid. Berbeda dengan pada penelitian Villar, dkk (2008) yang menyatakan adanya penurunan kadar trigliserid pada infeksi dengue, dan lebih rendah pada kasus infeksi berat (DBD) dibandingkan infeksi ringan (DD). Hasil pada penelitian ini terhadap kadar trigliserid sama dengan Suvarna-Rane (2006) yang menunjukkan kadar trigliserid pada kelompok kasus (DSS, DHF, DD) lebih tinggi dibanding kelompok kontrol (tanpa penyakit). Namun, peningkatan trigliserid pada kelompok infeksi dengue terutama terjadi pada DD dibanding DBD dan DSS. Pada penelitian Van Gorp (1996), terdapat juga peningkatan kadar trigliserid pada kelompok yang tidak *survive* (DSS; meninggal). Peningkatan kadar trigliserid terjadi pada infeksi dengue sebagai akibat peningkatan VLDL yang disebabkan oleh meningkatnya produksi VLDL dan menurunnya klirens VLDL.<sup>6</sup> Kadar kolesterol total, HDL-kolesterol, dan LDL-kolesterol pada DBD lebih menurun dibandingkan pada DD dan OFI. Pada penelitian Villar-Centeno (2008) didapatkan kadar kolesterol dan LDL yang lebih rendah pada DBD dibandingkan pada DD dan OFI. HDL kolesterol pada penelitian tersebut lebih tinggi pada kelompok dengan DBD dibanding DD dan OFI. Hasil pada penelitian ini sesuai dengan hasil dari penelitian Suvarna-Rane (2006) dimana terdapat adanya penurunan kolesterol total, HDL dan LDL pada infeksi dengue dibanding OFI. Penurunan kadar kolesterol total, HDL dan LDL juga dinyatakan pada penelitian Van Gorp, dkk (2001). Terdapat perbedaan bermakna rerata kadar trigliserid dan kolesterol total pada masing-masing diagnosis, yaitu  $p:0,041$  dan  $p:0,013$ .

Selain menyebabkan kebocoran endotel, sitokin juga dapat menginduksi perubahan pada metabolisme lipid dan lipoprotein. Lipoprotein, seperti halnya sitokin, juga memiliki peranan dalam respon imun host. Interaksi antara lipid dengan sitokin berlangsung dua arah, perubahan pada profil lipoprotein selama proses infeksi diinduksi oleh sitokin, sementara lipoprotein sendiri memiliki kemampuan untuk memodifikasi fungsi imun inflamatori dan respon imun host selama proses infeksi.<sup>9,10</sup> Terdapat beberapa faktor selain infeksi yang dapat mempengaruhi pelepasan sitokin dan menimbulkan perubahan lipid, seperti proses inflamasi, trauma, luka bakar, keganasan, penyakit autoimun, penyakit degeneratif, dan status nutrisi (malnutrisi/obesitas). Faktor-faktor tersebut dapat menjadi *confounder* dalam menginterpretasi hasil pemeriksaan. Pada penelitian ini, faktor-faktor tersebut sudah dimasukkan ke dalam kriteria eksklusi. Mengenai status nutrisi sendiri, pada penelitian ini tetap mengikutsertakan penderita dengan gizi kurang. Semua kondisi status nutrisi individu berpengaruh terhadap profil lipid plasma, baik gizi kurang, buruk, ataupun lebih, begitu juga dengan asupan makanan.<sup>16,17</sup> Dari uji *chi-square* pengaruh status gizi terhadap profil lipid, tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar lipid pada status gizi baik dan kurang. Pada penelitian yang dilakukan oleh Viegas mengenai dislipidemia dan undernutrisi pada anak, dari 79 anak (59 dengan KEP sedang dan 20 dengan KEP berat), didapatkan adanya pengaruh status nutrisi terhadap profil lipid. Dari penelitian tersebut, terjadi peningkatan trigliserid, penurunan kolesterol total, HDL dan LDL-kolesterol pada anak-anak malnutrisi. Hubungan bermakna didapat antara status nutrisi dengan penurunan HDL. Tampak disini adanya peningkatan trigliserid dan penurunan HDL. Terdapat dua hipotesis yang menjelaskan hubungan keduanya, yaitu berkurangnya aktivitas dari lipoprotein lipase akan mengganggu maturasi partikel HDL, dan meningkatnya aktivitas protein yang mendorong transfer ester kolesterol dari HDL menjadi lipoprotein yang kaya trigliserid akan mengurangi level partikel HDL.<sup>17</sup> Kadar trigliserid yang tinggi dapat ditemukan pada keadaan sesudah makan kenyang, dimana proses sintesis asam lemak sangat aktif, dan kadar asam lemak bebas dalam darah sangat rendah. Karena itu, untuk menjamin hasil pengukuran trigliserid endogen, pengambilan sampel harus dilakukan setelah penyerapan makanan. Pengukuran trigliserid yang valid dalam serum atau plasma memerlukan puasa selama 10-14 jam, sehingga kondisi hilangnya nafsu makan pada kondisi lapar tidak terlalu berpengaruh terhadap kadar trigliserid endogen. Hal ini berbeda dengan kolesterol, dimana kadarnya tidak dipengaruhi oleh makanan karena lebih dari separuh disintesis sendiri oleh tubuh. Kadarnya akan mengalami perubahan pada kondisi sakit yang kronis ataupun malnutrisi kronis.<sup>16</sup> Meskipun begitu, untuk mendapatkan hasil yang lebih valid, faktor nutrisi dan asupan makanan sebaiknya dipertimbangkan

lebih jauh lagi untuk menghindari *confounder*. Memang hal tersebut menjadi kelemahan pada penelitian ini, karena mungkin hasil pemeriksaan tidak sesuai dengan kondisi lipid sesungguhnya dari penderita. Antara subjek DBD dengan DD, terlihat adanya hubungan terhadap perubahan profil lipid, namun tidak terdapat kemaknaan. Meskipun tidak bermakna, namun kadar lipid dapat dipertimbangkan menjadi faktor risiko terjadinya DBD pada subjek dengan DBD dan DD. Antara subjek DBD dengan OFI, terlihat adanya hubungan, yang bermakna, antara kolesterol dengan DBD ( $p: 0,041$ ; OR: 2,227; *Fisher's exact test*), dan HDL dengan DBD ( $p: 0,003$ ; OR: 3,250; *chi squared*). Ini berarti bahwa kolesterol total dan HDL merupakan faktor risiko terjadinya DBD pada kelompok dengan DBD dan OFI. Kadar trigliserid dan LDL juga dapat dipertimbangkan sebagai faktor risiko terjadinya DBD pada kelompok DBD dan OFI, meskipun tidak memiliki kemaknaan. Antara subjek DBD dengan non DBD, kadar LDL merupakan faktor risiko terjadinya DBD dibanding non DBD ( $p: 0,043$ ; OR: 2,600). Meskipun tidak bermakna, namun terlihat adanya hubungan antara peningkatan trigliserid, penurunan kolesterol, dan penurunan LDL terhadap risiko DBD dibandingkan non DBD, sehingga dapat dipertimbangkan menjadi faktor risiko terjadinya DBD.

Penurunan kolesterol total dan HDL kolesterol pada penelitian ini bermakna sebagai faktor risiko dalam menentukan derajat berat manifestasi infeksi dengue (DBD) dibanding non dengue (OFI), dan DBD dibanding non DBD. Meskipun tidak bermakna, namun perubahan kadar lipid (trigliserid, kolesterol, HDL dan LDL) tetap dapat dipertimbangkan sebagai faktor risiko terjadinya DBD dibanding DD. Begitu pula peningkatan trigliserid dan penurunan LDL pada kelompok DBD dan OFI, meskipun tidak bermakna namun tetap dapat dipertimbangkan sebagai faktor risiko. Pada penelitian kelompok DBD dan non DBD, peningkatan trigliserid, penurunan kolesterol total dan LDL kolesterol juga dapat dipertimbangkan sebagai faktor risiko. Hasil penelitian ini sesuai dengan landasan teori penelitian yang menyatakan bahwa pada infeksi dengue terjadi perubahan kadar lipid, sehingga kadar lipid juga dapat digunakan dalam menentukan derajat manifestasi infeksi dengue berat. Pada ujicoba hewan oleh Jacobs (1992) dan Hubsch (1995), dicoba untuk melihat interaksi lipoprotein dengan sitokin dan peran protektif lipoprotein pada suatu infeksi.<sup>18,19</sup> Kolesterol mungkin memiliki efek menguntungkan bagi sistem imun. Rendahnya kadar kolesterol dijumpai pada keadaan sepsis dan penyakit kritis maupun trauma berat.<sup>20</sup>

## 5. Kesimpulan

Terdapat peningkatan kadar trigliserid, penurunan kolesterol, HDL dan LDL pada demam berdarah dengue. Perubahan profil lipid tersebut dapat dipikirkan untuk

menjadi faktor risiko terjadinya demam berdarah dengue.

Mekanisme yang melatarbelakangi perubahan profil lipid ini masih belum jelas. Rendahnya kadar lipoprotein pada infeksi dengue berat masih memerlukan penelitian lebih lanjut lagi dengan desain penelitian dan teknik *sampling* yang berbeda, juga dengan jumlah sampel yang lebih besar. Pengambilan sampel untuk pemeriksaan lipid juga sebaiknya diambil lebih dari satu kali agar bisa terlihat pola/profil lipid pada masing-masing fase. Untuk memastikan diagnosis dengue juga sebaiknya tidak hanya dengan pemeriksaan serologi, bisa dipertimbangkan untuk pemeriksaan PCR.

## Daftar Acuan

1. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, Seneviratne SL. Dengue Viral Infections. *Postgrad Med J*; 2004; 80: 588-601.
2. Setiati TE, Wagenaar JFP, de Kruit MD, Mairuhu ATA, van Gorp ECM, Soemantri A. Changing Epidemiology of Dengue Haemorrhagic Fever in Indonesia. *Dengue Bull*; 2006; 30 :1-14.
3. Soegijanto S, Sustini F, Wirahjanto. Epidemiologi Demam Berdarah Dengue. Dalam: Soegijanto S. *Demam Berdarah Dengue*. Edisi 2. Airlangga University Press. Surabaya: 2006; 1-10.
4. Soedarmo SP. Masalah Demam Berdarah Dengue di Indonesia. Dalam: Hadinegoro SR, Satari HI, penyunting. *Demam Berdarah Dengue: Naskah Lengkap Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak dan Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD*. Balai Penerbit FK UI. Jakarta; 2004; 1-12.
5. Gatot D. Perubahan Hematologi pada Infeksi Dengue. Dalam: Hadinegoro SR, Satari HI, penyunting. *Demam Berdarah Dengue: Naskah Lengkap Pelatihan bagi Pelatih Dokter Spesialis Anak & Dokter Spesialis Penyakit Dalam dalam Tatalaksana Kasus DBD*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2004; hal. 44-53.
6. Khovidhunkit,dkk. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*; 2004; 45:1169-1196.
7. Anonym1. Diunduh dari: [http://en.m.wikipedia.org/wiki/Lipid\\_profile](http://en.m.wikipedia.org/wiki/Lipid_profile)
8. Anonym2. Diunduh dari: <http://www.medterms.com>
9. Van Gorp ECM, Suharti C, Mairuhu A.T.A, Dolmans W.M.V., Van der Ven J, Demacker P.N.M., van der Meer J.W.M. Changes in the Plasma Lipid Profile as a Potential Predictor of Clinical Outcome in Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Inf Dis*; 2002; 34:1150-3.
10. Suvarna JC, Rane PP. Serum lipid profile: a predictor of clinical outcome in dengue infection. *Trop Med Int Health*; 2009; 14:576-585.
11. Villar-Centeno LA, Diaz-Quijano FA, Martinez-

- Vega RA. Biochemical Alterations as Markers of Dengue Hemorrhagic Fever. *Am J Trop Med Hyg*; 2008; 78(3):370-374.
12. Oishi K, Mapua CA., Carlos CC.,Cinco-Abanes MTDD., Saito M, Inoue S,Morita K . Dengue and other Febrile Illnesses among Children in the Philippines. *Dengue Bull*; 2006. 30:26-34.
  13. Witayathawornwong P. DHF in infants, late infant and older children: a comparative study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005. 36(4): 896-900.
  14. Kalayanaroop S, Vaughn DW, Nimmanitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, Viramitrachai W, Ratanachu-ek S, Kiatpolpoj S, Innis BL, Rothman AL, Nisalak A, and Ennis. F. Early Clinical and Laboratory Indicators of Acute Dengue Illness. *JID*; 1997. 313-321.
  15. Koraka P., Suharti C., Setiati T. E., Mairuhu A. T. A., Van Gorp E., Hack C. E., Juffrie M., Sutaryo J., Van Der Meer G. M., Groen J., Osterhaus A. D. M. E. Kinetics of Dengue Virus-Specific Serum Immunoglobulin Classes and Subclasses Correlate with Clinical Outcome of Infection. *J Clin Microbiol*. 2001 December; 39(12): 4332–4338.
  16. Mayes P. Pengangkutan dan Penyimpanan Lipid. Dalam: Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V, penyunting. *Biokimia Harper*. Edisi ke-22. Jakarta: EGC. 1995. Hal:
  17. Veiga G, Ferreira H, Sawaya A, Calado J, Florencio T. Dyslipidaemia and Undernutrition in Children from Impoverished Areas of Maceió, State of Alagoas, Brazil. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2010. 7: 4139-51.
  18. Hubsch AP, Casas AT, Dovan JE. Protective effects of reconstituted HDL in rabbit gram negative bacteremia models. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1995; 126: 548-558.
  19. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, *et.al*. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; 86: 1046-1060.
  20. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG. Hypcholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients. *Critical Care*; 2003; 7:413-414.